

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktoren: Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Dr. med. h. c. A. Dabelow

Prof. Dr. med. M. Watzka

Ausgeführt auf Anregung und unter Anleitung des Wissenschaftlichen Rates

Privatdozent Dr. Ehrenbrand

Beiträge zur Morphologie und Histochemie der menschlichen Glandulae vestibulares maiores

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Friederike Strasser, Ludwigshafen am Rhein

Mainz 1965

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Ehrenbrand

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Watzka

Dekan: Prof. Dr. med. G. Korting



Aus dem Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. A. DABELOW)

Beiträge zur Morphologie und Histochemie der menschlichen *Glandulae vestibulares maiores*¹⁾

Von FRIEDRICH EHRENBRAND und FRIEDERIKE STRASSER

Mit 15 Abbildungen im Text und Tafel I—III

(Eingegangen am 15. Dezember 1964)

Die *Glandulae vestibulares maiores* entsprechen der Cowperschen Drüse des Mannes und entwickeln sich nach HUGUENIN (1849), WALDEYER (1882), TOURNEUX (1888), MÜLLER (1892) und THOMAS (1905) im 3. Embryonalmonat vom Vestibularepithel her. Zur Zeit der Geburt sollen sie bereits vollständig differenziert sein und sich anschließend bis zur Pubertät nur noch sehr wenig weiter entwickeln (SCHRÖDER 1930; Lit.). Bezüglich Lage und räumlicher Ausdehnung der Bartholinischen Drüse bei der geschlechtsreifen Frau sei auf die Angaben von MELNIKOFF (1932) verwiesen.

Beim Embryo werden nach SCHRÖDER (1930) voll ausgebildete Endstücke mit großen, kubischen, hellen, mucicarminpositiven Epithelzellen in einschichtiger Lage neben peripheren, dunklen, mucicarminnegativen Drüsenschläuchen angetroffen. Die größeren Drüsenausführungsgänge besitzen ein mehrschichtiges Zylinderepithel. Bei der geschlechtsreifen Frau liegen in allen Endstücken helle, wechselnd kräftig mit Mucicarmin anfärbbare Zellen mit gekörntem Protoplasma vor. Die Drüsenausführungsgänge sind von einem mehrschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet und sammeln sich in einer Ampulle, die über einen eigentlichen, im unteren Teil vom Vestibularepithel ausgekleideten Ausführungsgang in das Vestibulum vaginae mündet. Diesen Gang umgibt ein derbes Bindegewebe, in das zahlreiche elastische Fasern eingelagert sind (SCHRÖDER 1930), nach v. EBNER (1902) und NAGEL (1896) auch eine dünne Lage glatter Muskulatur. Das Vorliegen der letzteren wird allerdings von THOMAS (1905) bestritten. Nach FLEMMING (1888), MÜLLER (1892), STÖHR (1894), NAGEL (1896) und THOMAS (1905) handelt es sich bei der Bartholinischen Drüse um eine Vertreterin des tubulären Typs, hingegen halten sie v. EBNER (1902) und andere für acinös.

Während über die Cowpersche Drüse bereits histochemische Untersuchungsergebnisse vorliegen, fehlen solche bezüglich der *Glandulae vestibulares maiores* — vor

1) Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

allem des Menschen — weitgehend. Auf eine metachromotrope Reaktion der Drüsenepithelien der Bartholinischen Drüse weist bereits MÜLLER (1892) hin; BARRINGTON (1914) (vgl. GRAUMANN 1964) gibt eine Thioninmetachromasie und Anfärbbarkeit ihres Schleimes mit Mucicarmin bei Katze, Ratte und Meerschweinchen an.

In der vorliegenden Arbeit soll kurz über eigene, an den Glandulae vestibulares maiores des Menschen angestellte chemohistologische Untersuchungen berichtet werden, in deren Rahmen nach Möglichkeit besondere Aufmerksamkeit auf eventuelle altersbedingte Unterschiede gerichtet wurde, deren Vorkommen bereits DE SINÉTY (1880, 1906) sowie TIEDEMANN und LANGER (zit. nach SCHRÖDER 1930) für möglich halten.

Material und Technik

Die untersuchten Organe verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen des Pathologischen Instituts der Universität Mainz und der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Worms, denen wir hierfür an dieser Stelle herzlichst danken möchten. Das Alter der Verstorbenen bzw. Operierten lag zwischen 49 und 63 Jahren.

Die Bartholinischen Drüsen wurden in Formol oder Carnoyscher Flüssigkeit gehärtet und nach Paraffineinbettung 6–10 μ m dicke Schnitte angefertigt, die mit Haemalaun-Eosin, Azocarmin-Anilinblau und nach der Methode von HEIDENHAIN mit Eisenhaematoxylin eingefärbt wurden. Von formolfixierten Glandulae vestibulares maiores wurden zudem Gefrierschnitte von 10 μ m Dicke hergestellt. Folgende chemohistologische Untersuchungen wurden durchgeführt: Prüfung auf Primärfluoreszenz, Anisotropie, Fluoreszenzmetachromasie (gezielte Fluorochromierung mit wäßriger Acridinorangelösung 1:10000 bei pH 4,4) und Metachromasie (wäßrige gepufferte Toluidinblaulösung 1:10000 bei pH 4,84); Darstellung der Nucleinsäuren (Gallocyanin-Chromalaun, Fluoreszenzchromotropie); Nachweis von Lipoiden (Anisotropie, Sudanschwarz B, gezielte Fluorochromierung mit Nilblausulfat) und Polysacchariden (Bauersche Glycogendarstellung, PAS- und Halesche Reaktion allein und kombiniert, Einfärbung mit Alcianblue oder Mucicarmin, gezielte Fluorochromierung mit Acridinorange).

Befunde

Zwischen den Bartholinischen Drüsen jüngerer und älterer Individuen bestehen beträchtliche morphologische Unterschiede. „Jung“ und „alt“ kann sich in der vorliegenden Studie leider nur auf Frauen beziehen, die kurz vor oder bereits im Klimakterium standen, bzw. auf postklimakterische Individuen, da Material vom 20. bis 49. Lebensjahr, das keine histopathologischen Veränderungen aufwies, leider fehlte.

Die Glandulae vestibulares maiores jüngerer Frauen besitzen große, relativ weitlumige Drüsenschläuche, die sekretorisch voll aktiv erscheinen. Die Endstückepithelien sind hochprismatisch und weisen ein deutlich erkennbares Schlußleistennetz auf. Ihre Kerne liegen streng basal, daß Cytoplasma erscheint fein granuliert (Abb. 1 und 2).

Von dem vorstehend beschriebenen Bild weichen die Glandulae vestibulares älterer Frauen einmal darin ab, daß die größeren Ausführungsgänge erheblich dilatiert sind (Abb. 3). Die Drüse selbst mutet atrophisch und sekretorisch inaktiv an. Sie ähnelt in ihrem histologischen Bild weitgehend Bartholinischen Drüsen um den

Geburtstermin (EHRENBRAND, in Vorbereitung). Die Endstücke sind wesentlich kleiner und von einem flachkubischen Epithel mit fast wasserklar erscheinenden Zellen ausgekleidet. Das Schlußleistennetz ist viel undeutlicher, die Zellkerne liegen nicht mehr streng basal und die cytoplasmatische Granulierung fehlt (Abb. 4 und 5).

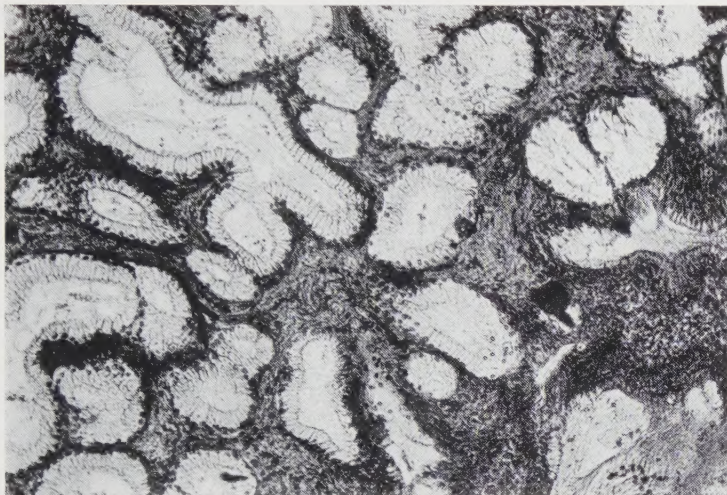


Abb. 1. Bartholinische Drüse einer 49jährigen mit weitleumigen, sekretorisch noch voll aktiv erscheinenden Drüsenschläuchen. Paraffin 8 μ m, Azan, 125 : 1.

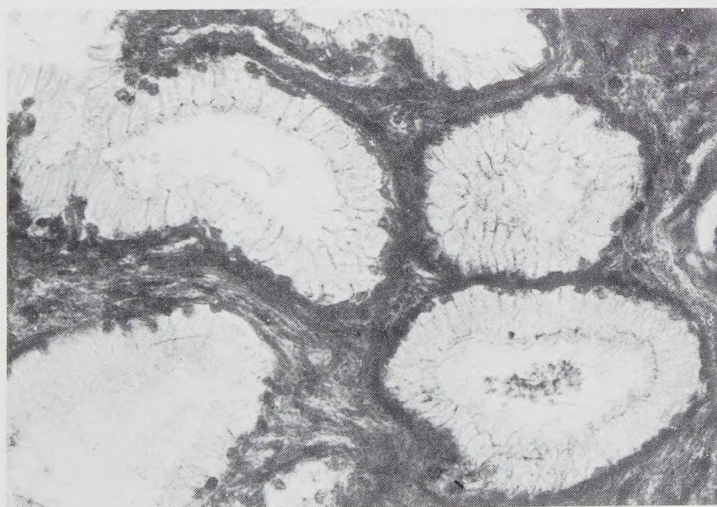


Abb. 2. Gleiches Präparat wie Abb. 1. Die Endstückepithelien sind hochprismatisch, besitzen streng basal gelegene Kerne und weisen ein deutliches Schlußleistennetz auf. Technik wie Abb. 1, jedoch 320 : 1.

Die Verbindung zu den größeren Ausführungsgängen übernehmen auffallend lange, von einem kubischen Epithel ausgekleidete kleinkalibrige Gänge.

Primärfluoreszenz

Sowohl bei Blaulicht- als auch bei UV-Erregung liefern die Endstückepithelien der Glandulae vestibulares maiores nur sehr schwache, etwa dumpfgrüne Emissionen mit

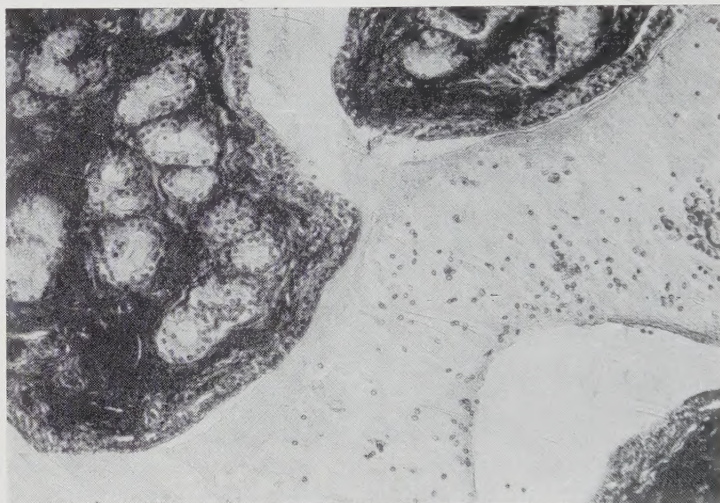


Abb. 3. Erheblich erweiterter Ausführungsgang aus der Bartholinischen Drüse einer 59jährigen. Paraffinschnitt 8 μ m, Azan, 125 : 1.

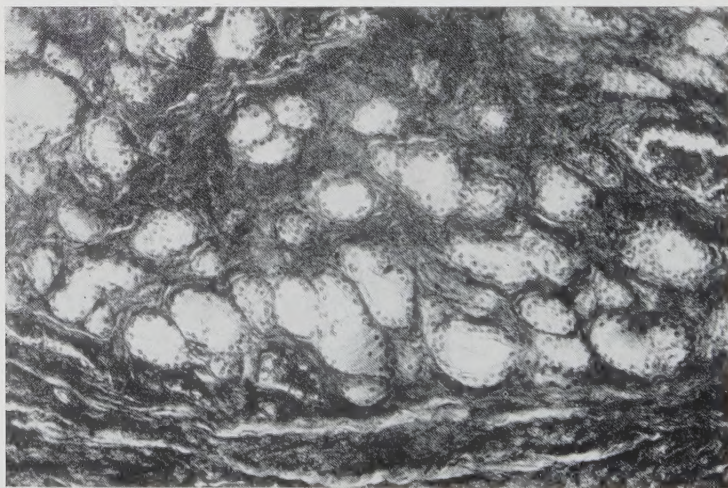


Abb. 4. Übersicht über das rückgebildete Organ einer 59jährigen. Paraffinschnitt 8 μ m, Azan, 125 : 1.

wesentlich geringerer Intensität als das umgebende Bindegewebe. Lediglich in den Epithelzellen rückgebildeter oder in Rückbildung begriffener Bartholinischer Drüsen älterer Individuen fluoreszierten gelegentlich Cytoplasmainschlüsse mit etwa ockerfarbigen Emissionen.

Anisotropie

Nur vereinzelt können in solchen Endstückepithelien, in denen auch die vorstehend beschriebenen fluoreszierenden Partikel auftreten, kleine doppelbrechende cytoplasmatische Einschlüsse festgestellt werden. Ansonsten zeigt das Drüsengewebe keine Anisotropie.

Metachromasie

Sowohl in Gefrier- als auch in Paraffinschnitten wird bei Einfärbung der Präparate mit gepufferter Toluidinblaulösung (1:10000; pH 4,84) das Epithelgewebe der Ausführungsgänge und Endstücke der Bartholinischen Drüse nur orthochromatisch tingiert, während die (reichlich angetroffenen) Mastzellen lebhaft Metachromasie zeigen (Abb. A der Farbtafel).

Mit Acridinorange (1:10000; pH 4,4) fluorochromierte Paraffin- und Gefrierschnitte lassen eine Fluoreszenzchromotropie (rote Emissionen) seitens der Epithelien der Ausführungsgänge und Endstücke der Glandulae vestibulares maiores gleichfalls vermissen. Auffällig hingegen ist eine intensive, hellgelbgrüne Fluoreszenz seitens

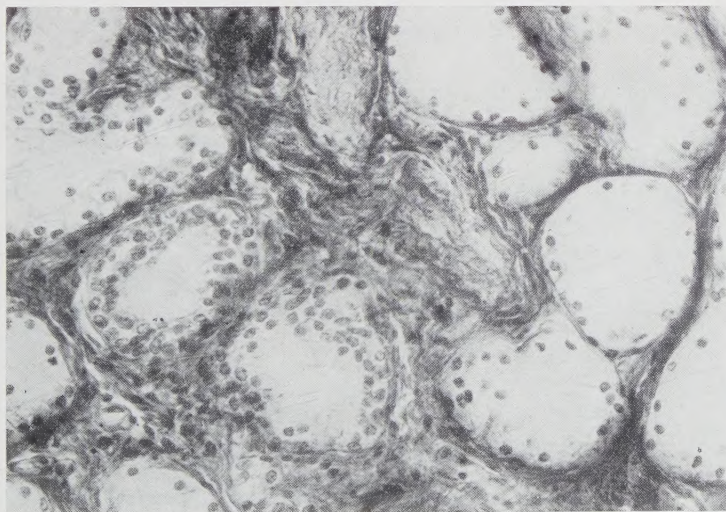


Abb. 5. Endstücke aus dem gleichen Präparat wie Abb. 4 bei stärkerer Vergrößerung. Das Drüsene epithel ist viel niedriger und erscheint fast wasserklar. Das Schlußleistennetz ist weniger deutlich, die cytoplasmatische Granulierung fehlt, die Zellkerne liegen nicht mehr streng basal.

Technik wie Abb. 4, jedoch 320:1.

des Sekretes und der sekretorisch aktiven Epithelzellen der Bartholinischen Drüsen vornehmlich jüngerer Individuen, die sich deutlich von den wesentlich dumpferen Emissionen des umgebenden Bindegewebes abhebt. Die Mastzellen zeigen (die erwartete) Rotfluoreszenz.

PAS-Reaktion

Eine positive PAS-Reaktion liefern vor allem die Endstückepithelien und der Inhalt der Ausführungsgänge (Abb. 6), ferner — wie zu erwarten — die Basalmembranen. Das Cytoplasma der Endstückepithelien jüngerer Individuen zeigt überwiegend einen kräftigen Reaktionsausfall (Farbtöne von rosa über tiefrot bis rotviolett). Das PAS-positive Material liegt hier teilweise in Form unterschiedlich großer, bisweilen verklumpt anmutender Granula, teilweise in mehr netzartiger Anordnung vor (Abb. 7). Daneben werden stets einzelne nur schwach PAS-positiv reagierende Endstücke angetroffen. In letzteren kann der basale Bereich der Drüsenepithelzellen PAS-negativ sein, während deren apikaler Pol sich PAS-positiv verhält. Ebenso können nur noch einzelne Drüsenzellen eine positive Reaktion liefern, während ihre „Nachbarn“ sich negativ verhalten (Abb. 8).

In der Bartholinischen Drüse von Frauen, bei denen bereits vor Jahren die Menopause eingetreten ist, fällt die PAS-Reaktion mit zunehmendem Alter immer schwächer aus. Ebenso wird der zuletzt geschilderte Endstücktyp mit einem Nebeneinander von PAS-positiven, reaktionslosen und nur im apikalen Zellbereich reagierenden Epithelzellen in weit größerer Anzahl angetroffen als in den Glandulae vestibulares maiores jüngerer Individuen.

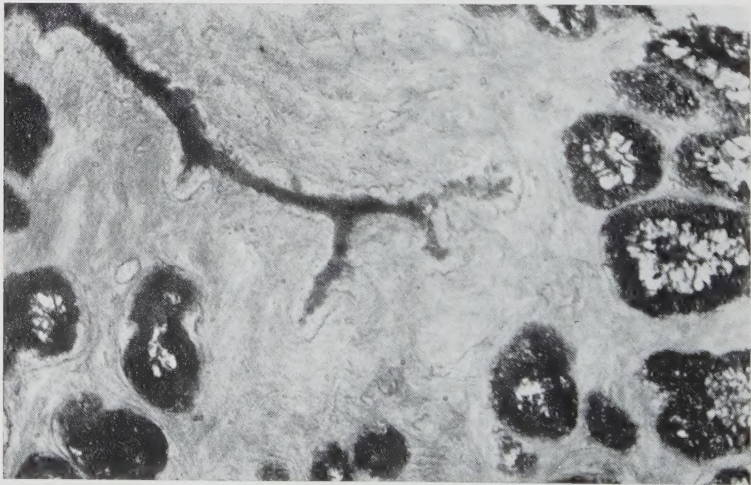


Abb. 6. Übersicht über die Bartholinische Drüse einer 49jährigen. PAS-Reaktion: Positiv reagieren die Basalmembranen, die Endstückepithelien und der Ganginhalt. Formol fix., Paraffin 8 μ , 125 : 1.

Während das Material in den Lichtungen der Endstücke nur einen schwachen Reaktionsausfall liefert, zeigt hingegen der Inhalt der Ausführungsgänge eine wesentlich kräftigere PAS-Reaktion. Das Gangepithel selbst liefert in Bartholinischen Drüsen jüngerer Frauen im apikalen Zellbereich konstant eine positive PAS-Reaktion, zentral und basal verhalten sich die Gangepithelien PAS-negativ (Abb. 9). Mutet das gesamte Gangepithel (in einem kleinen Abschnitt) PAS-positiv an, so handelt es sich

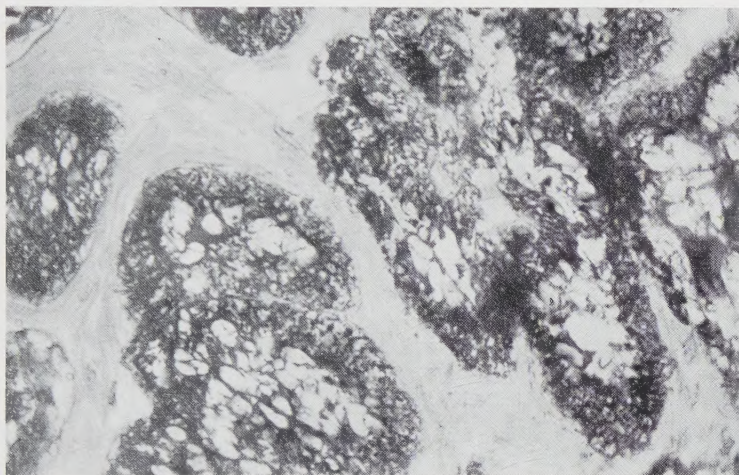


Abb. 7. Gleiches Präparat wie Abb. 6. Das PAS-positive Substrat liegt in den Endstückepithelien teils in granulärer, teils in netzartiger Anordnung vor. 320 : 1.

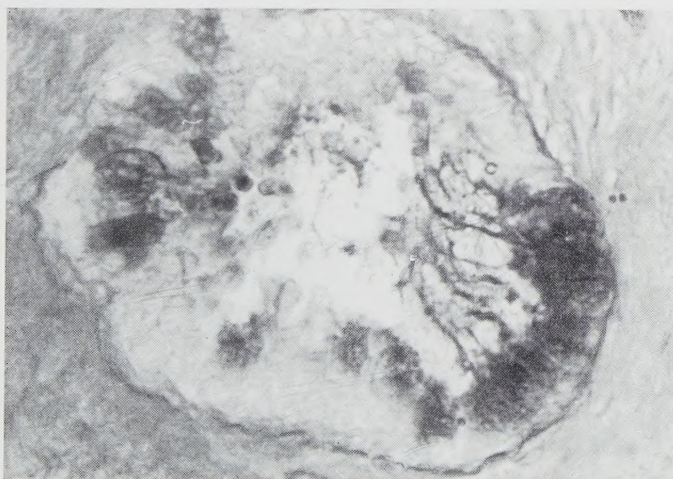


Abb. 8. Endstück aus der Bartholinischen Drüse einer 59jährigen. PAS-Reaktion. Nebeneinander von reaktionslosen, nur im apikalen Zellbereich reagierender und PAS-positiver Epithelzellen. Formol fix., Paraffin 8 μ , 560 : 1.

in der Regel um den Mündungsbereich von Drüenschläuchen in den Ausführungsgang, wobei das PAS-positive Endstückepithel das PAS-negative Gangepithel anscheinend streckenweise bedeckt (Abb. 9).

Bauersche Reaktion

Die Epithelzellen der Drüsenendstücke liefern eine positive Bauersche Reaktion, wobei der Reaktionsausfall unterhalb des apikalen Plasmalemmis kräftiger erscheint als im übrigen Zellbereich. Der Inhalt der Drüsenlumina reagiert wesentlich schwächer (Abb. B der Farbtafel). Überraschenderweise bleibt der positive Reaktionsausfall auch nach Speichelvorbereitung unverändert positiv. Das Gangepithel liefert einen negativen Reaktionsausfall, an einigen Stellen wird es nur sehr schwach rosafarben tingiert (Einmündungsstellen von Drüsenendstücken?).

Halesche Reaktion

Die Halesche Reaktion wurde in der von MÜLLER (1955/56) angegebenen Modifikation ausgeführt.

Die Endstücke der Bartholinischen Drüsen relativ junger Frauen liefern einen annähernd gleichmäßigen positiven Reaktionsausfall. Im Cytoplasma der Epithelzellen werden auf etwa lichtblauem Untergrund mittel- bis dunkelblaue netzartig zusammenhängende Strukturen unterschiedlicher Größe erkennbar (Abb. 10; Abb. D der Farbtafel). Gleichfalls Hale-positiv reagiert das Material in den Drüsenlichtungen.

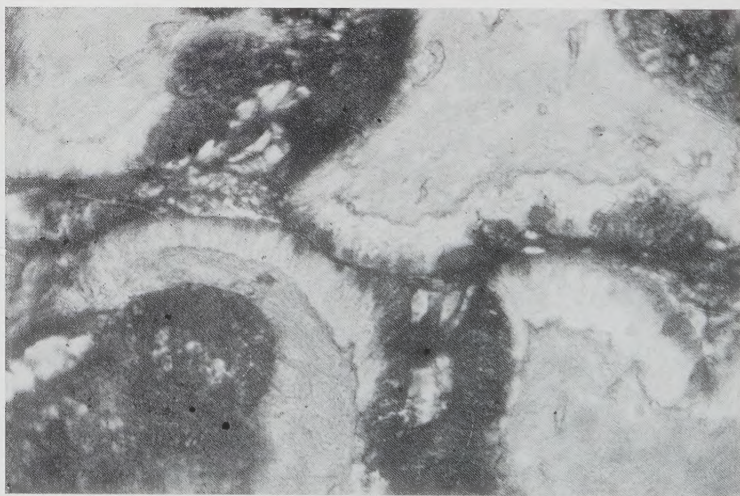


Abb. 9. Drüsenausführungsgang, 49jährige. Formol fix., Paraffinschnitt 8 μ m, PAS-Reaktion. Kräftig positiv reagiert der Ganginhalt sowie die Einmündungsstellen von Drüenschläuchen; schwächere, aber deutlich positive Reaktion seitens des apikalen Bereiches der Gangepithelzellen.

Das Epithel der Drüsenausführungsgänge erscheint praktisch Hale-negativ; nur die Zellkerne verhalten sich – vermutlich infolge ihres DNS-Gehaltes unspezifisch schwach positiv. Lediglich im Bereich der Einmündung von Drüsenendstücken in die Ausführungsgänge reagieren letztere streckenweise kräftig Hale-positiv, wobei wiederum anscheinend die Endstückepithelien in diesem Gangabschnitt die Gang-epithelien bedecken (Abb. 11).

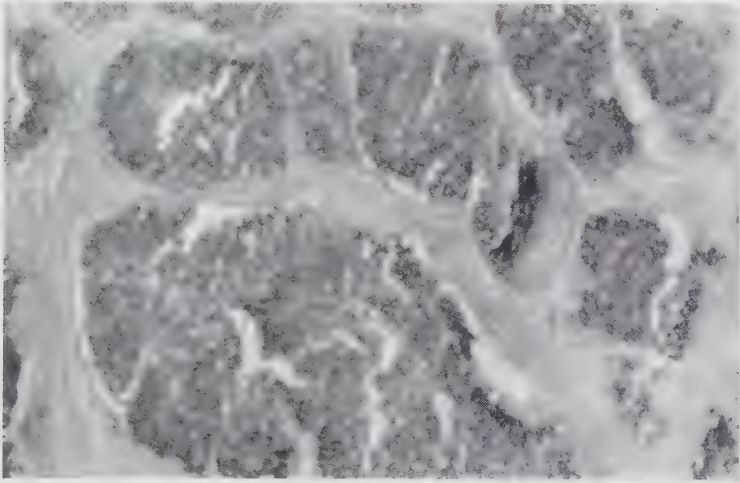


Abb. 10. Bartholinische Drüse einer 49jährigen. Formol fix., Paraffin 8 μ m, Halesche Reaktion. Positiver Reaktionsausfall in den Drüsenschläuchen. 320 : 1.

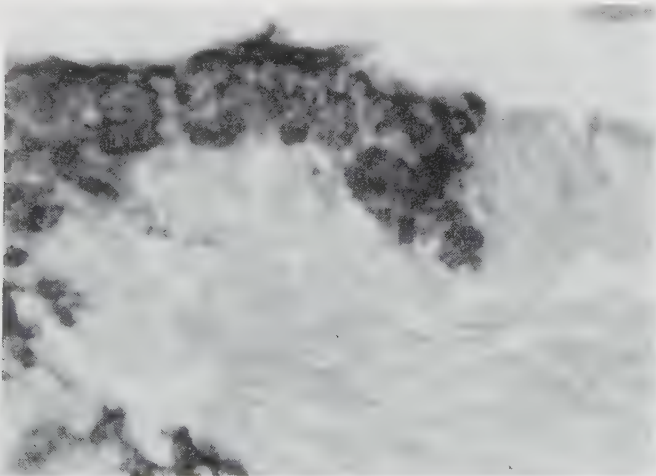


Abb. 11. Ausführungsgang im gleichen Präparat wie Abb. 10. Überlagerung des Hale-negativen Gangepithels durch Hale-positive Zellen im Bereich der Einmündung eines Drüsenschlauches. 800 : 1.

In den Glandulae vestibulares maiores älterer Frauen fällt die Halesche Reaktion häufig von Endstück zu Endstück weniger gleichmäßig aus (Abb. F der Farbtafel); die Drüsenepithelien selbst muten mehr homogen tingiert an (Abb. G der Farbtafel). Nicht selten ist ein kräftiger Reaktionsausfall auf den apikalen Zellbereich beschränkt (Abb. F der Farbtafel).

Alcianblue

Die mit dieser Reaktion erzielten Befunde entsprechen völlig den mittels der Haleschen Reaktion gewonnenen Ergebnissen.

Kombinierte Hale-PAS-Reaktion

Bei der Kombination der Haleschen mit der PAS-Reaktion (RITTER und OLESON 1950; nähere Einzelheiten siehe MÜLLER 1955, 1956, 1957) kommt es zur Überlagerung von Rot- und Blautönen entsprechend der simultanen Darstellung von Substrat mit α -Glykolbindungen usw. (hier wohl vorwiegend neutraler Polysaccharide) und saurer Mucopolysaccharide. Wie Abb. C bis H der Farbtafel veranschaulichen, ist diese Methode hervorragend zur Demonstration bestimmter Altersunterschiede geeignet.

In den Glandulae vestibulares maiores jüngerer Frauen ist sowohl im Bereich der Ausführungsgänge als auch der Endstücke dieses Nebeneinander eines positiven Ausfalles der PAS- und der Haleschen Reaktion deutlich erkennbar (Abb. C der Farbtafel). In den Drüsenepithelien der Endstücke tritt die netzartige bizarre Anordnung des Hale-positiven Substrates im überwiegend PAS-reaktiven Cytoplasma besonders

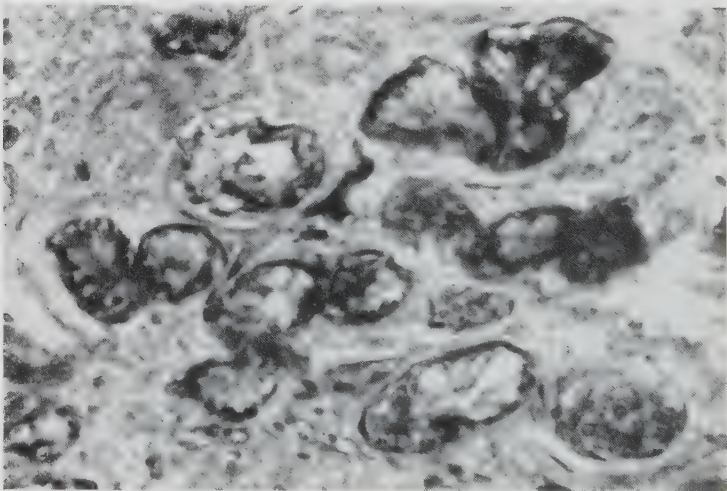


Abb. 12. Bartholinische Drüse einer 63jährigen. Formol fix., Gefrierschnitt 10 μ m, Sudanschwarz B. Auftreten sudanophilen Materials in den rückgebildeten Drüsenschläuchen. 320 : 1.

eindrucksvoll in Erscheinung (Abb. D der Farbtafel). In den Ausführungsgängen verhalten sich die Gangepithelien unterhalb des apikalen Plasmalemmas bisweilen wechselnd schwach Hale- oder PAS-positiv. Das Sekret in den Ausführungsgängen hingegen liefert vorwiegend eine kräftige PAS-, stellenweise aber eine nicht minder kräftige Halesche Reaktion (Abb. E der Farbtafel).

In den Bartholinischen Drüsen von Frauen, die bereits seit Jahren sich in der Menopause befinden, dominiert ein positiver Ausfall der Haleschen Reaktion (Abb. F der Farbtafel). Abgesehen von Intensitätsschwankungen im Ausfall dieser Reaktion und einer gelegentlich zu beobachtenden bevorzugten Lokalisation des reagierenden Substrates im apikalen Zellbereich lassen die Epithelzellen der Drüsenendstücke die intracytoplasmatische bizarre Musterung durch Hale-positives Material weit weniger deutlich erkennen und erscheinen mehr homogen tingiert (Abb. G der Farbtafel). PAS-positiv reagierendes Material tritt hin und wieder vornehmlich nahe der Basalmembran inselartig auf, wobei hier eine Durchsetzung durch Hale-positives Material fehlt (Abb. G der Farbtafel). Der Inhalt der größeren und kleineren Ausführungsgänge reagiert praktisch rein Hale-positiv (Abb. G und H der Farbtafel).

Mucicarmin

Mit Mucicarmin werden lediglich die Epithelzellen der Drüsenendstücke schwach tingiert. Das Ausführungsepithel bleibt ungefärbt; bei schwach tingierten „Epithelinseln“ handelt es sich um die Einmündungsstellen von Drüsenschläuchen.

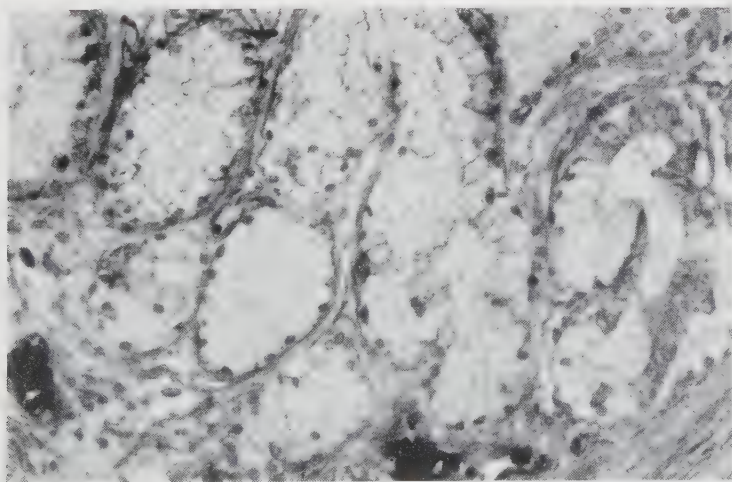


Abb. 13. Fast völliges Fehlen sudanophilen Materials in den Glandulae vestibulares maiores einer 49jährigen. Gleiche Technik wie Abb. 12, 320: 1.

Fette und Lipotide

Mit Nilblausulfat eingefärbte Gefrierschnitte wurden fluoreszenzmikroskopisch untersucht, da das praeformierte Oxazon dieses Farbstoffes elektroneutral ist, selektiv in Neutrallipide übertritt, bei UV- oder Blaulichterregung rote bis orangefarbene Emissionen liefert und so einen ausgezeichneten Überblick über die Verteilung von Neutralfetten vermittelt (vgl. HARMS 1957, PRINZ 1958, EHRENBRAND 1964). Versuche, mittels der geschilderten Methode Neutralfette in den Epithelzellen der Bartholinischen Drüse nachzuweisen, verliefen negativ.

In den Glandulae vestibulares maiores älterer Frauen kann in Gefrierschnitten in den Endstückepithelien in geringem Maße mit Sudanschwarz B tingierbares Material nachgewiesen werden (Abb. 12), das vorwiegend im basalen Zellbereich liegt. In den Bartholinischen Drüsen jüngerer Frauen fehlt dieses Substrat völlig (Abb. 13) oder kann bei sporadischem Vorkommen durch Alkoholbehandlung der Schnitte leicht und vollständig entfernt werden. Hingegen übersteht in Organen älterer Individuen das mit Sudanschwarz B tingierbare Substrat auch eine Alkoholextraktion: es kann auch in Paraffinschnitten noch nachgewiesen werden (Abb. 14).

Nucleinsäuren

Bei Anwendung der Galloeyanin-Chromalaun-Technik (vgl. PEARSE 1961) kann cytoplasmatische Ribonucleinsäure (neben der konstant nachweisbaren Kern-DNS) in den Epithelzellen der Bartholinischen Drüse nicht nachgewiesen werden. Entsprechend dürfte auch die fehlende Metachromasie (Toluidinblau) und Fluoreszenz-

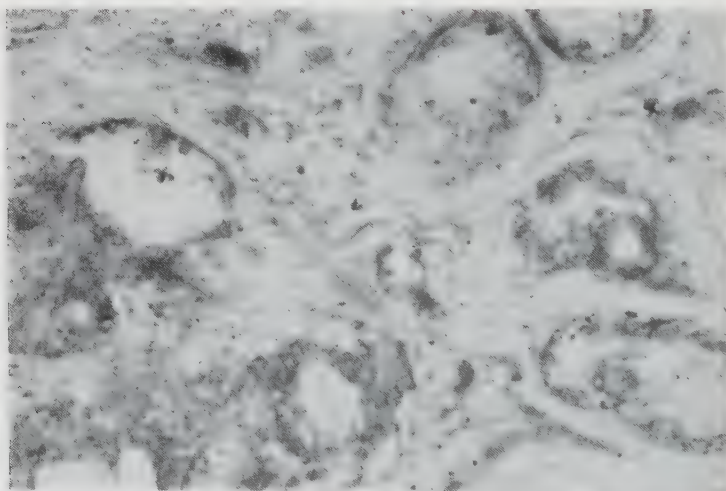


Abb. 14. Gleiches Organ wie Abb. 12, jedoch Paraffinschnitt 8 μ m, gleiche Technik wie Abb. 12 und 13. 320 : 1.

chromotropie (Acridinorange) der Endstückepithelien gewertet werden. Lediglich in den Zylinderepithelien größerer Ausführungsgänge kommt anscheinend etwas cytoplasmatische Ribonucleinsäure vor (Abb. 15).

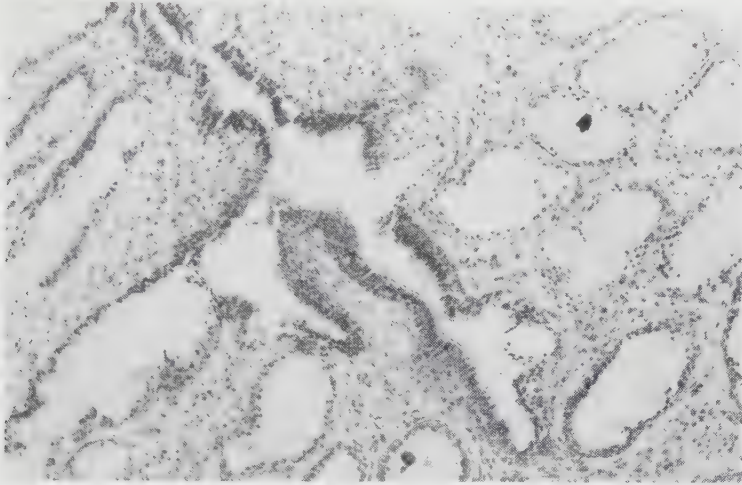


Abb. 15. Bartholinische Drüse einer 49jährigen. Carnoy fix., Paraffinschnitt 6 μ m, Galloeyanin-Chromalaun. Das Vorkommen cytoplasmatischer Ribonucleinsäure beschränkt sich auf die Ausführungsgangepithelien. 125 : 1.

Besprechung

Die in der vorliegenden Arbeit geschilderten Befunde beziehen sich auf Bartholinische Drüsen von Frauen im Alter von 49 bis 63 Jahren. Leider — besonders im Hinblick auf die beobachteten altersbedingten morphologischen und histochemischen Organveränderungen — fehlte normales, histologisch einwandfreies Material früherer Altersstufen. Abgesehen von einer geringen Vermehrung und Verdichtung des interstitiellen Bindegewebes entspricht jedoch das Drüsengewebe (Endstücke und Ausführungsgänge) der Glandulae vestibulares maiores von kurz vor oder im Klimakterium stehender Frauen histologisch noch völlig demjenigen sekretorisch voll aktiver Drüsen junger Frauen. Auch dürften die Bartholinischen Drüsen dieser Altersstufe ihrer funktionellen Aufgabe im allgemeinen noch nicht entbunden sein. Keineswegs kann den Angaben SCHRÖDERS (1930) beigeppflichtet werden, wonach zwischen fetalen Glandulae vestibulares maiores und Bartholinischen Drüsen geschlechtsreifer Frauen kaum Unterschiede bestehen sollen: Von histochemischen (SCHRÖDER noch nicht bekannten) Abweichungen abgesehen, sind gegenüber den Verhältnissen um den Geburtstermin (EHRENBRAND in Vorbereitung) unter anderem die Drüsenschläuche viel größer und besitzen ein hochprismatisches Epithel mit granuliertem Cytoplasma (Neugeborene: wesentlich kleinere Endstücke, die von einem hellen, keine Granulierung aufweisenden kubischen Epithel ausgekleidet werden).

Jenseits des Klimakteriums bei angehenden Matronen liefern die *Glandulae vestibulares maiores* ein völlig anderes Bild: Die — oft nur als peripherer Kranz erhalten gebliebenen — Endstücke sind wesentlich kleiner, atrophisch, und werden von einem kubischen Epithel mit wasserklaren Zellen ausgekleidet. Letztere lassen eine cytoplasmatische Granulierung vermissen; die rundlichen Zellkerne liegen oft zentral (statt basal). Die größeren Ausführungsgänge erscheinen erheblich erweitert, die zu den Drüsenschläuchen die Verbindung herstellenden, von einem mehrschichtigen kubischen Epithel ausgekleideten kleinkalibrigen Gänge auffallend lang. Zudem ist eine erhebliche Vermehrung und Verdichtung des interlobulären Bindegewebes zu verzeichnen. Infolge dieser Umbildung wird das Organ den foetalen und kindlichen *Glandulae vestibulares maiores* zunehmend recht ähnlich. Auf Grund eigener Beobachtungen (EHRENBRAND, in Vorbereitung) sei hier nachdrücklich den Angaben SCHRÖDERS (1930) widersprochen, denen zufolge die Bartholinische Drüse zur Zeit der Geburt bereits völlig differenziert sei.

Ohne Zweifel erfolgt mit fortschreitendem Alter nach dem Klimakterium eine Rückbildung der Bartholinischen Drüse. Eine solche Atrophie wurde bereits von TIEDEMANN und LANGER (zit. nach SCHRÖDER 1930) in Betracht gezogen. Ebenso hielt DE SINÉTY (1880) das Vorkommen altersbedingter Unterschiede für möglich. Im Zuge der Involution wird das Bindegewebe, in das die *Glandulae vestibulares* eingelagert sind, derber und fester. Dies entspricht der allgemeinen allmählich fortschreitenden Atrophie der äußeren Genitalien im Greisenalter (vgl. SCHRÖDER 1930).

Diesem morphologischen Umbau der sich rückbildenden Bartholinischen Drüse gehen histochemisch faßbare Veränderungen parallel. Letztere bestehen im Auftreten von Lipoiden sowie von als Lipopigment angesprochenen Cytoplasmaeinschlüssen in den Endstückepithelien und in einer Verschiebung des Polysaccharidspektrums der *Glandulae vestibulares maiores*.

Mit einsetzender Rückbildung der Bartholinischen Drüse tritt in den Epithelzellen der Drüsenschläuche ein mit Sudanschwarz B darstellbares Substrat auf. Bei diesem dürfte es sich um Lipoiden handeln, da es durch Fettlösungsmittel aus den Präparaten herausgelöst wird und andererseits mit Neutralfette erfassenden Methoden nicht dargestellt werden kann. In *Glandulae vestibulares maiores*, deren Rückbildung weit fortgeschritten ist, kann das sudanophile Material durch Alkoholbehandlung usw. nicht mehr aus dem Schnittpräparat entfernt werden. Es muß dahingestellt bleiben, ob nun durch Sudanschwarz B unspezifisch ein weiteres Substrat erfaßt wird, oder ob eine chemische Umformung der Lipoiden im Sinne eines Überganges in ein Lipopigment eingetreten ist.

Als Lipopigmenteinschlüsse möchten wir die doppelbrechenden, ockerfarbenen fluoreszierenden Cytoplasmaeinschlüsse in den Endstückepithelien der Bartholinischen Drüsen alternder Frauen ansprechen. Wenn auch im ungefärbten Präparat (farbige) Pigmenteinschlüsse nicht beobachtet wurden, so spricht doch vor allem das fluores-

zenzoptische Verhalten der Partikel in Verbindung mit ihrer Anisotropie für das Vorliegen von Lipopigment.

Bezüglich der Histochemie der *Glandulae vestibulares maiores* sei ferner festgehalten, daß in der vorliegenden Studie weniger Substrate näher identifiziert als das chemohistologische Verhalten der Drüsen geschildert werden sollen.

Die Sekretbereitung erfolgt in der Bartholinischen Drüse anscheinend ohne wesentliche Beteiligung von Ribonucleinsäure, da cytoplasmatische RNS in den Drüsen-schläuchen nicht nachgewiesen werden konnte. Wie alle schleimbildenden Zellen verhalten sich die Drüsenepithelzellen mucicarminpositiv. Jedoch werden sie von Anilinblau kaum tingiert. In folgenden Reaktionen weicht der sezernierende Apparat der *Glandulae vestibulares maiores* vom üblichen chemohistologischen Verhalten schleimbildender Zellen ab: 1. im Gegensatz zu den Angaben von MÜLLER (1892) und BARRINGTON (1914) fehlende Metachromasie des nicht weiter behandelten Präparates; 2. fehlende Fluoreszenzchromotropie bei Fluorochromierung mit gepufferter Acridinorangelösung, die hellgelbgrüne Emissionen herbeiführt.

Bei jüngeren Individuen fallen die PAS- und die Halesche Reaktion in den Epithelzellen der Drüsen-schläuche der Bartholinischen Drüse nebeneinander positiv aus, wobei die PAS-Reaktion auf das Vorliegen neutraler, die Halesche Reaktion auf saure (Muco-) Polysaccharide hinweist. Bei den Endstücken mit einem Nebeneinander PAS-positiver, reaktionsloser und nur im apikalen Zellbereich reagierender Epithelzellen (PAS-Reaktion) dürfte es sich um sekretorisch minder- bis inaktive Drüsenanteile handeln, da die PAS-Reaktion jenseits des Klimakteriums immer schwächer und dieser Endstücktyp hierbei in weitaus größerer Anzahl angetroffen wird. Der Inhalt der Drüsenausführungsgänge reagiert in den *Glandulae vestibulares maiores* relativ jüngerer Frauen gleichfalls Hale- und PAS-positiv, und zwar häufig wesentlich kräftiger als das Sekret in den Lichtungen der Drüsen-schläuche. Ausgenommen diejenigen Stellen, an denen Endstücke in die Ausführungsgänge einmünden, verhält sich das Cytoplasma der Ausführungsgangepithelien PAS- und Hale-negativ. An den genannten Einmündungen wird der abrupte Übergang von Endstück- in Ausführungsgangepithelien besonders eindrucksvoll veranschaulicht; eine Strecke weit bedeckt anscheinend das Drüsenepithel noch das Gangepithel. Lediglich im an die Ganglichtung direkt angrenzenden Zellbereich können sich die Ausführungsgangepithelien schwach PAS- oder Hale-positiv verhalten. Vielleicht kann die Beobachtung, daß einmal das Sekret in den Lichtungen der Drüsenausführungsgänge kräftiger reagiert als in den Lumina der Endstücke, zum anderen ein positiver Ausfall der gleichen Reaktionen nur dicht unter dem apikalen Plasmalemm der Gangepithelien auftritt, als Hinweis auf resorptive Vorgänge in den Ausführungsgängen gewertet werden.

Typisch für die in Rückbildung begriffene oder gar atrophische Bartholinische Drüse ist das Vorherrschen saurer Mucopolysaccharide in den Epithelzellen der

Drüenschläuche, das besonders deutlich Präparate veranschaulichen, an denen kombiniert die PAS- und die Halesche Reaktion angestellt wurden: Das Drüsensekret in den Lichtungen der Ausführungsgänge und Endstücke und das Epithel der Drüenschläuche verhalten sich fast ausschließlich kräftig Hale-positiv, letzteres allerdings mit manchmal wechselnder Intensität und mehr homogener Verteilung des reagierenden Substrates im Cytoplasma gegenüber jüngeren Individuen.

Zweifellos erfolgt jenseits des Klimakteriums bei angehenden Matronen eine Rückbildung der Glandulae vestibulares maiores, wobei diese in ihrem histologischen Bild zunehmend der infantilen Drüse ähnlich werden. Mit Abnahme der sekretorischen Tätigkeit weist auch das Drüsensekret und der sekretorische Apparat der Bartholinischen Drüse eine veränderte Beschaffenheit auf, wobei jedoch keine reine Rückkehr zum histochemischen Reaktionsmuster des kindlichen Organs erfolgt. Der gesamte Vorgang dürfte als Altersinvolution zu bezeichnen sein. Das Einsetzen des Rückbildungsprozesses nach dem Klimakterium spricht dafür, daß ein Wegfall hormonaler Impulse diese Involution herbeiführt. Bestätigt würde diese Annahme durch den eindeutigen Nachweis endgültiger Differenzierung und Entfaltung sekretorischer Tätigkeit seitens der Glandulae vestibulares maiores nebst dem Auftreten des für das Organ der adulten Frau typischen histochemischen Reaktionsmusters mit dem Eintreten der Geschlechtsreife. Eine solche Evolution der Bartholinischen Drüse konnte jedoch infolge Fehlens entsprechend datierten Materials nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassung

Geschildert werden Morphologie und histochemisches Verhalten (Fette, Lipotide, Polysaccharide, Nucleinsäuren, Anisotropie und Primärfluoreszenz) der Glandulae vestibulares maiores von Frauen im Alter von 49 bis 63 Jahren.

Jenseits des Klimakteriums setzt eine Involution der Bartholinischen Drüse ein, mit der eine Vermehrung und Verdichtung des interlobulären Bindegewebes einhergeht. Mit einsetzender Rückbildung treten in den Drüsenepithelien sudanophile, alkohollösliche Partikel auf, die möglicherweise Vorstufen im Matronenalter anzutreffender anisotroper, fluoreszierender intracytoplasmatischer Lipopigmenteinschlüsse darstellen.

An der Bildung neutraler und saurer Mucopolysaccharide in den Endstücken sekretorisch noch voll aktiver Glandulae vestibulares maiores erscheinen Nucleinsäuren nicht beteiligt zu sein. Mit fortschreitender Involution der Bartholinischen Drüse erfolgt eine charakteristische Verschiebung ihres Polysaccharidspektrums in Richtung saurer Mucopolysaccharide.

Ferner werden die Glandulae vestibulares maiores mit fortschreitender Rückbildung foetalen oder kindlichen Bartholinischen Drüsen in ihrem histologischen Bild zunehmend ähnlich. Diese Involution wird mit dem postklimakterischen Rückgang oder Wegfall hormonaler Impulse in Zusammenhang gebracht.

Literatur

- BARRINGTON, F. J. F., The variations in the mucin content of the bulbo-urethral glands. Intern. Msch. Anat. Physiol. **30**, 1—10 (1914).
- V. EBNER, in: A. KOELLIKERS Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. III, Leipzig 1902.
- EHRENBRAND, F., Beiträge zur Orthologie der lactierenden Milchdrüse (Lichtmikroskopische, elektronenoptische, polarisations- und fluoreszenzmikroskopische sowie chemohistologische Untersuchungen). II. Teil. Acta histochemica **19**, 104—158 (1964).
- FLEMMING, zit. nach SCHRÖDER 1930.
- GRAUMANN, W., Ergebnisse der Polysaccharidhistochemie: Mensch und Säugetiere. In: Handbuch der Histochemie, Band II, Polysaccharide, 2. Teil. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1964.
- HARMS, H., Handbuch der Farbstoffe für die Mikroskopie. Stauffen-Verlag, Kamp Lintfort (1958).
- HUGUENIN 1849; zit. nach SCHRÖDER 1930.
- MELNIKOFF, A., Varianten der Lage der Bartholinischen Drüse. Z. Anat. u. Entw. Gesch. **69**, 1923.
- MÜLLER, G., Über eine Vereinfachung der Reaktion nach HALE (1946). Acta histochemica **2**, 73—80 (1955/56).
- Histotopochemische Untersuchungen über die Glukoseresorption im Darm der weißen Maus. Acta histochemica **3**, 165—220 (1957).
- MÜLLER, V., Über die Entwicklungsgeschichte und feinere Anatomie der Bartholinischen und Cowperschen Drüsen des Menschen. Arch. mikr. Anat. **39**, 33—55 (1892).
- NAGEL, Handbuch der Anatomie des Menschen, Bd. XII, Jena 1896.
- PEARSE, A. G. E., Histochemistry. Theoretical and Applied. J. & A. Churchill Ltd. London 1961.
- PRINZ, P., Über den Nachweis von Fettstoffen im Gewebe mit Nilblausulfat. Virch. Arch. path. Anat. **331**, 558—561 (1958).
- RITTER, H. B., and OLESON, J., Am. J. Path. **26**, 639 (1950). zit. nach PEARSE 1961.
- SCHRÖDER, R., Weibliche Genitalorgane. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 7, 1. Teil, Springer-Verlag, Berlin 1930.
- DE SINÉTY, 1880, Thèse Lyon; zit. nach DE SINÉTY 1906.
- Histologie de la glande de Bartholin. C. r. Soc. Biol. Paris, 3. Nov. 1906.
- STÖHR, Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie. Jena 1894.
- THOMAS 1905, zit. nach SCHRÖDER 1930.
- TIEDEMANN und LANGER, zit. nach SCHRÖDER 1930.
- TOURNEUX 1888, zit. nach SCHRÖDER 1930.
- WALDEYER 1882, zit. nach SCHRÖDER 1930.

Tafelerklärungen

Tafeln I—III

Abb. A. Bartholinische Drüse einer 63jährigen. Formol fix., Gefrierschnitt 10 μ m gepufferte (pH 4,84) Toluidinblaulösung (1 : 10000). Orthochromatische Reaktion der Epithelien der Drüenschläuche, Metachromasie seitens der Mastzellen. 320 : 1, nachvergr.

Abb. B. Bartholinische Drüse einer 49jährigen, Formol fix., Paraffinschnitt 8 μ m, Bauersche Reaktion. Wesentlich kräftigere Tingierung der Drüenschläuche wie bei Einfärbung mit Mucicarmin. Betonung des apikalen Zellbereiches. 320 : 1, nachvergr.

Abb. C. Glandulae vestibulares maiores einer 49jährigen. Formol fix., Paraffinschnitt 8 μ m, kombinierte Hale-PAS-Reaktion. Übersicht. Positiver Ausfall beider Reaktionen seitens der Drüenschläuche und des Inhaltes der Ausführungsgänge. 125 : 1, Abb. C—H auf $\frac{1}{5}$ verkleinert.

Abb. D. Gleiches Präparat wie Abb. C. Die netzartige Anordnung des Hale-positiven Substrates in den Epithelien der Drüenschläuche ist deutlich erkennbar. 320 : 1.

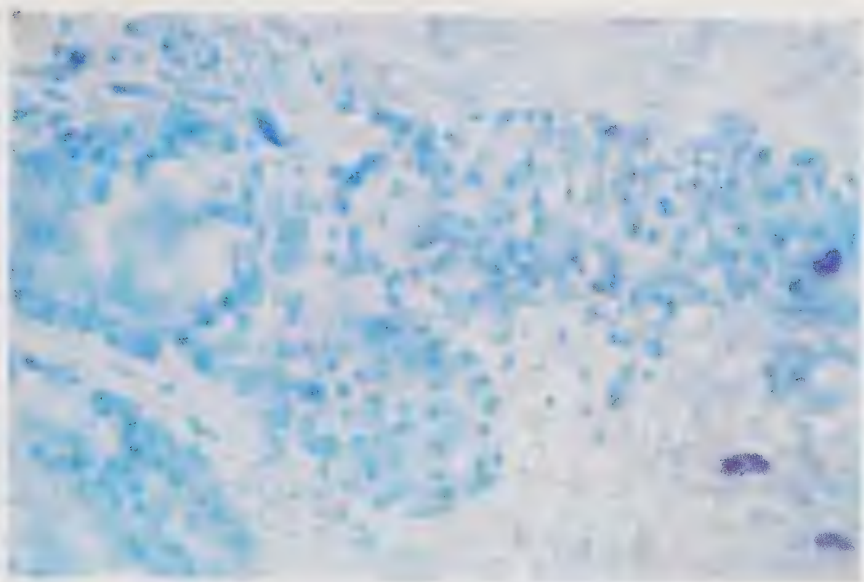
Abb. E. Gleiches Präparat wie Abb. C. Ausführungsgang bei stärkerer Vergrößerung. Ganginhalt teils Hale-, teils PAS-positiv, schwach positive apikale Reaktion der Gangepithelien. 320 : 1.

Abb. F. Bartholinische Drüse einer 59jährigen. Formol fix., Paraffin 8 μ m, kombinierte Hale-PAS-Reaktion. Vorherrschen eines positiven Ausfalles der Haleschen Reaktion, bisweilen unter bevorzugter Lokalisation im apikalen Zellbereich. 320 : 1.

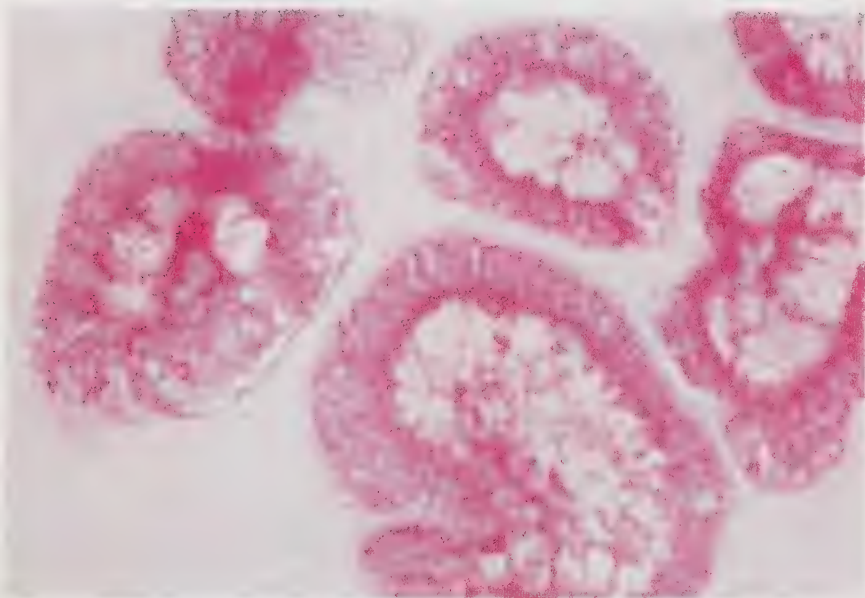
Abb. G. Gleiches Präparat wie Abb. F. Beachte den mehr homogenen Ausfall der Haleschen Reaktion und das Auftreten PAS-positiver Inseln in den Drüenschläuchen. 320 : 1.

Abb. H. Gleiches Präparat wie Abb. F und G. Ausführungsgang, dessen Inhalt überwiegend Hale-positiv reagiert. 320 : 1.

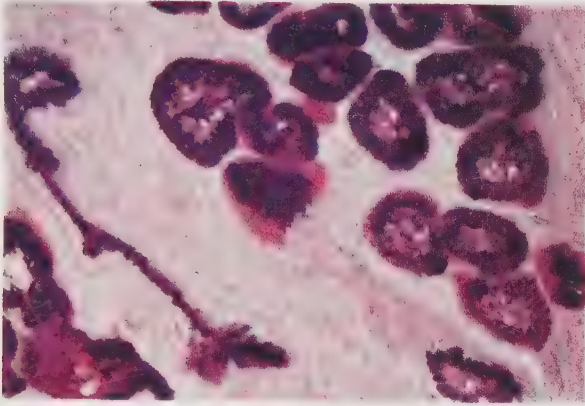
Anschrift des Verfassers: Priv.-Doz. Dr. FRIEDRICH EHRENBRAND, Anatomisches Institut, 65 Mainz, Saarstraße 21.



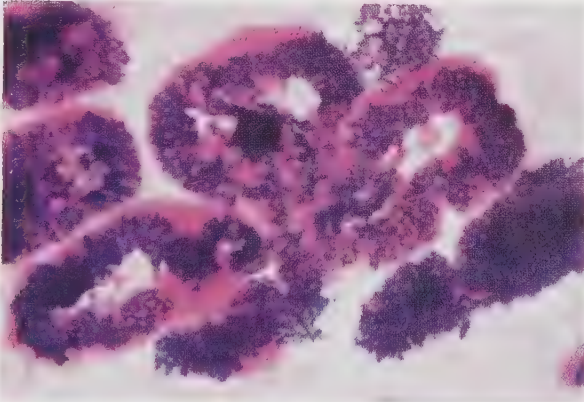
A



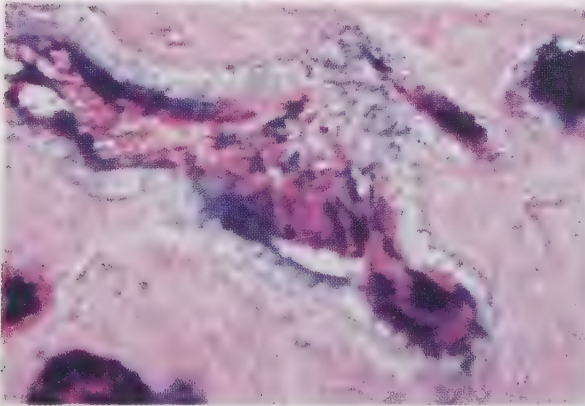
B



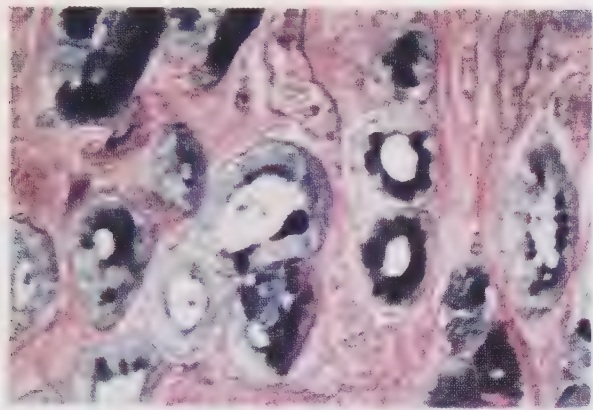
C



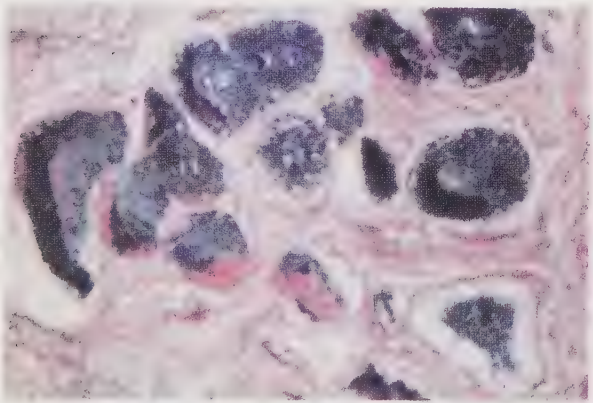
D



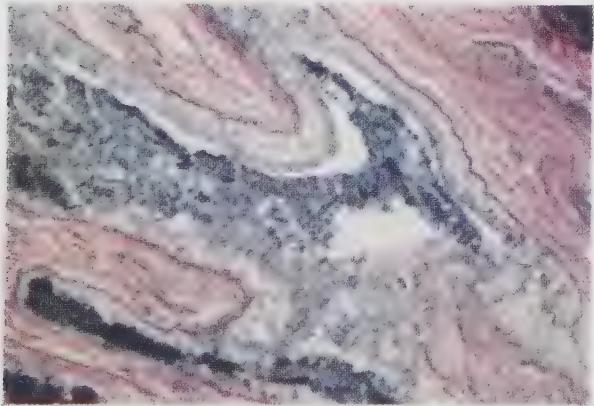
E



F



G



H

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Dr. med. h. c. A. D a b e l o w ,
Direktor des Anatomischen Institutes der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz, möchte ich für den mir in seinem Institut
überlassenen Arbeitsplatz herzlichst danken.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. W a t z k a , Direk-
tor des Anatomischen Institutes der Johannes Gutenberg-Univer-
sität Mainz, für die Überlassung des Themas und die Förderung,
die ich stets durch ihn erfahren habe.

Für den jederzeit erteilten Rat und die Unterstützung bei der
Bearbeitung des Themas danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med.
F. E h r e n b r a n d , Wissenschaftlicher Rat des Anatomischen
Institutes der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

LEBENS LAUF

Am 12. November 1940 wurde ich als zweite Tochter des Volksschullehrers Paul Strasser und seiner Ehefrau Helene, geb. Tempel, in Ludwigshafen am Rhein geboren. Im September 1947 wurde ich in der Volksschule in Ludwigshafen-Oggersheim eingeschult. Nach bestandener Aufnahmeprüfung trat ich im April 1951 in die Sexta des Städtischen Mädchengymnasiums in Ludwigshafen ein. Die Reifeprüfung legte ich im März 1960 in der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung dieser Schule ab. Seit dem Sommersemester 1960 bin ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz als Studentin der Medizin eingeschrieben. Im April 1961 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, im Oktober 1962 die Ärztliche Vorprüfung. Nach dem Sommersemester 1965 beabsichtige ich mich der Ärztlichen Prüfung zu unterziehen. Am 1. Juli 1965 heiratete ich den Gerichtsreferendar Friedhelm Fischer.

